

(DMSO) i dimetyloformamid (DMF) zdolne do aktywowania anionów. Przebieg reakcji przedstawiono na SCHEMACIE 1.

Tą metodą otrzymano nanopolimery kwasu 3-hydroksymasłowego, które są nietoksyczne, o założonej i dobrze zdefiniowanej strukturze, mogące znaleźć zastosowanie w medycynie [5].

Nanopolimery kwasu 3-hydroksymasłowego szczególnie mogą bardzo użyteczne w przypadku zastosowania ich jako nośników niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Opracowano metodę otrzymywania koniugatów niesteroidowych leków przeciwzapalnych takich jak ibuprofen, aspiryna z nanopolikwasem 3-hydroksymasłowym. Na SCHEMACIE 2 przedstawiono syntezę koniugatu ibuprofenu z nanopolimere kwasu 3-hydroksymasłowego.

Wyniki naszych badań wykazują, że reakcja  $\beta$ -butyrolaktonu z ibuprofenem zachodzi z regioselektywnym otwarciem pierścienia laktonu i utworzeniem wiązania chemicznego z ibuprofenem.

Uprzednio produkowane leki z grupy koksibów, będące inhibitorami cyklooksygenazy 2 (COX-2), takie jak Vioxx (rofekoksib, produkowany przez Merck'a) i Bextra (valdekokoksib, produkowany przez Pfizer'a) okazały się silnie toksyczne. Zostały one wycofane przez FDA (Food Drug Administration) ze względu na duże działania uboczne głównie kardiotoxyczne, prowadzące do śmierci pacjentów.

Stosując metody opracowane w naszym laboratorium mamy nadzieję zastosować nietoksyczne nanopoli(kwasu 3-hydroksymasłowe) jako nośniki leków.

Takie nośniki są uniwersalne i mogą być wykorzystane jako nośniki niesteroidowych leków przeciwzapalnych (takich jak ibuprofen, aspiryna etc.), cytostatyków i innych. Wyniki badań biologicznych in vitro na linach komórkowych i badań in vivo na zwierzętach modyfikowanych leków nanopolimere są bardzo obiecujące i potwierdzają możliwość ich zastosowania w medycynie.

Przedstawione metody otrzymywania nowych nanopolimere i użycie ich jako nośników niesteroidowych leków przeciwzapalnych może znaleźć praktyczne zastosowanie, ponieważ produkcja dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych z grupy koksibów Bextra'y (Pfizer) i Vioxx'u (Merck), inhibitorów COX-2, została w oparciu o decyzję amerykańskiej FDA wstrzymana.

## Podziękowanie

Polski grant nr PBZ-KBN-082/T08/02

## MODYFIKACJA IBUPROFENU NANOPOLIMEREM KWASU 3-HYDROKSYMASŁOWEGO

ZBIGNIEW JEDLIŃSKI, IZABELA BOSEK,  
MARIA JUZWA, ALEKSANDRA RUSIN

CENTRE OF POLYMER CHEMISTRY, POLISH ACADEMY OF SCIENCES,  
34, M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE STR. ZABRZE, POLAND  
ZBIGNIEW.JEDLINSKI@CCHP-PAN.ZABRZE.PL

[Inżynieria Biomateriałów, 47,(2005),38-39]

Wiele polimerów stosuje się w systemach dostarczania leków celem poprawienia skuteczności działania, zmniejszenia działań ubocznych i toksyczności, a także poprawienie komfortu sposobu dawkowania w porównaniu z le-

the SCHEME 2 the reaction  $\beta$ -butyrolactone with ibuprofen is presented.

The results of the present study have revealed that in the reaction of  $\beta$ -butyrolactone with ibuprofen the regioselective ring opening and oligomerization of  $\beta$ -butyrolactone take places and drug-polymer conjugates are formed.

As you probably know anti-inflammatory drugs used as COX-2 inhibitors e.g. Vioxx (produced by Merck) or Bextra (produced by Pfizer) showed very strong side effects and toxicity. Therefore their production has been cancelled according to the decision of FDA (Food Drug Administration). Using novel approach and novel drug carriers which were discovered recently in our laboratory we hope to overcome these difficulties using novel nanopolyhydroxybutyrate acids as drug carriers.

These carriers are very versatile and can be used with various anti-inflammatory drugs such as ibuprofen, aspirin and others well known anti-inflammatory drugs. The biochemical in vitro tests using various novel bacterial and in vivo tests showed very promising novel results in medical treatment employing these novel nanoparticles.

The methods of production of novel nanoparticles used as anti-inflammatory drug carriers, particularly in oncology, presented here are very important, because the production of two anti-inflammatory drugs from the group of coxibs as Bextra (produced by Pfizer) and Vioxx (produced by Merck) as COX-2 inhibitors has been recently cancelled. Therefore many attempts are underway to produce novel non-toxic drug carriers for clinical testing.

## Acknowledgement

Polish grant number PBZ-KBN-082/T08/02

## Piśmiennictwo

- [1] Jedliński Z., Kurcok P., Lenz R. W.: *Macromolecules*. 3, (1998), 6718.
- [2] Thanou M., Duncan R.: *Drugs* 4 (6), (2003), 701.
- [3] Zinn M., Witholt B., Egli T.: *Advan. Drug Deliv. Rev.* 53, 5 (2001)
- [4] Seebach D., Fritz M. G.: *Int. J. Biol. Macromol.* 25, 217-236 (1999).
- [5] Piddubnyak V., Kurcok P., Matuszowicz A., Głowala M., Fiszer-Kierzkowska A., Jedliński Z., Juzwa M., Krawczyk Z.: *Biomaterials* 25, 5271 (2004).

## References

## MODIFICATION OF IBUPROFEN USING NANOPOLYMERS OF 3-HYDROXYBUTYRIC ACID

ZBIGNIEW JEDLIŃSKI, IZABELA BOSEK,  
MARIA JUZWA, ALEKSANDRA RUSIN

CENTRE OF POLYMER CHEMISTRY, POLISH ACADEMY OF SCIENCES,  
34, M. SKŁODOWSKIEJ-CURIE STR. ZABRZE, POLAND  
ZBIGNIEW.JEDLINSKI@CCHP-PAN.ZABRZE.PL

[Engineering of Biomaterials, 47,(2005),38-39]

Many drug-polymer delivery systems have been proposed offering improved efficacy, reduced toxicity and better patient compliance compared with conventional administration forms of drugs. Various synthetic and natural poly-

kiem niezmodyfikowanym. Różne syntetyczne i naturalne polimery mogą być użyte w tych systemach [1,2]. Jednakże wiele zaproponowanych nośników polimerowych nie spełnia wymagań, bo nie są biokompatybilne i biodegradowalne oraz zawierają toksyczne domieszki.

Poszukując biodegradowalnych i biokompatybilnych nietoksycznych polimerów, mogących znaleźć zastosowanie w systemach dostarczania leków (DDS), opracowano syntezę nietoksycznego biokompatybilnego nanopolimeru kwasu 3-hydroksymasłowego zawierającego kilka merów w łańcuchu polimerowym [3].

W naszym laboratorium opracowano kilka metod modyfikacji leków polimerami, otrzymując koniugaty lek-polimer zawierające syntetyczny nanopoli(kwas 3-hydroksymasłowy) jako nośnik polimerowy. Szczególną uwagę zwrócono na modyfikację niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Przeprowadzone badania wykazały, że reakcja  $\beta$ -butyrolaktonu z ibuprofenem zachodzi z regioselektywnym otwarciem pierścienia laktonu i polimeryzacją  $\beta$ -butyrolaktonu z utworzeniem koniugatu lek-polimer.

Struktura otrzymanych koniugatów ibuprofenu z nanopoli(kwasem 3-hydroksymasłowym) była badana następującymi metodami: chromatografią żelową (GPC), magnetycznym rezonansem jądrowym ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR), spektrometrią masową (ESI-MS) i spektroskopią w podczerwieni (FT-IR).

Badania biologiczne wykazały, że zmodyfikowany ibuprofen nanopoli(kwasem 3-hydroksymasłowym) wykazał niższą toksyczność niż czysty lek. Właściwości chemoprewencyjne otrzymanych koniugatów ibuprofenu z nanopoli(kwasem 3-hydroksymasłowym) określano metodą *in vitro* badając proliferację linii komórkowych HT29 (ludzki gruczolakorak jelita grubego) i HCT116 (ludzki rak jelita grubego) stosując test MTT. Dalsze badania przydatności zmodyfikowanego naszą metodą ibuprofenu w medycynie są w toku, obecnie są prowadzone badania *in vivo*.

## Podziękowanie

PPolski grant nr PBZ-KBN-082/T08/02

## STRUKTURA KOMPOZYTÓW NA BAZIE STALI IMPLANTACYJNEJ 316L Z DODATKIEM PIROFOSFORANU WAPNIA

MAŁGORZATA GRĄDZKA-DAHLKE, JAN R. DĄBROWSKI,  
BOGDAN DĄBROWSKI

WYDZIAŁ MECHANICZNY,  
POLITECHNIKA BIAŁOSTOCKA W BIAŁYMSTOKU

[*Inżynieria Biomateriałów*, 47-53,(2005),39-42]

## Wprowadzenie

Stale austenityczne należą do grupy najczęściej stosowanych biomateriałów metalicznych ze względu na połączenie wielu cech, decydujących o użyteczności: dobrych właściwości mechanicznych, plastyczności, łatwości obróbki z dobrą odpornością korozyjną i niską ceną [1]. Tym niemniej

mers have been used in these systems [1,2]. However many proposed polymer carriers are not biocompatible and not biodegradable.

Looking for biodegradable and biocompatible no-toxic polymers used in drug delivery systems (DDS) we performed syntheses of non-toxic biocompatible nanopolymers of 3-hydroxybutyrate containing few monomer units [3].

Several methods of drug modifications were studied in our laboratory, and new drug-polymer conjugates containing synthetic oligo(3-hydroxybutyrate) as polymeric carrier were synthesized. Special attention has been paid to modifications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The results of the present study have revealed that in the reaction of  $\beta$ -butyrolactone with ibuprofen the regioselective ring opening and oligomerization of  $\beta$ -butyrolactone takes place and drug-polymer conjugates are formed.

The structure of synthesized compounds was controlled by GPC and confirmed by elemental analysis,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, ESI-MS, FT-IR spectra.

The obtained modified ibuprofen has shown prolonged activity and lower toxicity than the drug (ibuprofen) itself. To assess the chemopreventive potential of this novel compound against colon cancer, the biological testing was performed *in vitro* determining the viability of HT29 cell line (colon adenocarcinoma) and HCT116 (colon carcinoma) by MTT assay. Further studies on the usefulness of the modified ibuprofen for medical applications, including *in vivo* tests are underway.

## Acknowledgement

Polish grant number PBZ-KBN-082/T08/02

## Piśmiennictwo

- [1] Uchrich, K.; Cannizzaro, S. M.; Langer, R. S.; Shakesheff, K. M.: *Chem. Rev.* 99, (1999), 3189.
- [2] Jedliński, Z., Kurcok, P., Lenz, R. W.: *Macromolecules* 31, (1998), 6718.
- [3] Piddubnyak V., Kurcok P., Matuszowicz A., Głowala M., Fiszler-Kierzkowska A., Jedliński Z., Juzwa M., Krawczyk Z.: *Biomaterials* 25, (2004), 5271.

## References

## THE ESTIMATION OF THE PROPERTIES OF IMPLANT Co-Cr-Mo-ALLOY BASED COMPOSITES

MAŁGORZATA GRĄDZKA-DAHLKE, JAN R. DĄBROWSKI,  
BOGDAN DĄBROWSKI

FACULTY OF MECHANICAL ENGINEERING,  
BIAŁYSTOK TECHNICAL UNIVERSITY

[*Engineering of Biomaterials*, 47-53,(2005),39-42]

## Introduction

Austenitic stainless steel is one of the most frequently used metallic biomaterials considering a good combination of useful virtues, such as mechanical strength, ductility, fabrication response, corrosion resistance and cost effectiveness [1]. However, it has been observed continuous devel-